

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2002 年 11 月 7 日 (07.11.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/088112 A1(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 403/04, 413/14, 417/14,  
A61K 31/5377, 31/541, A61P 35/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/04227

(22) 国際出願日: 2002 年 4 月 26 日 (26.04.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2001-132250 2001 年 4 月 27 日 (27.04.2001) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 全  
薬工業株式会社 (ZENYAKU KOGYO KABUSHIKI  
KAISHA) [JP/JP]; 〒103-0022 東京都 中央区 日本橋室  
町 3 丁目 2 番 9 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

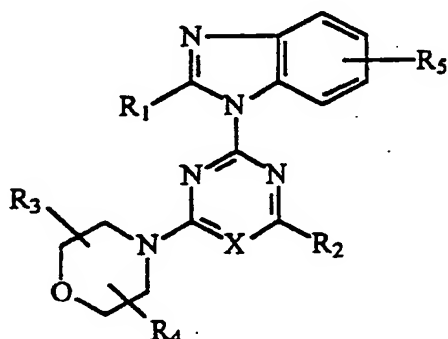
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 川島 誠一郎  
(KAWASHIMA, Seichiro) [JP/JP]; 〒178-0062 東京都  
練馬区 大泉町 2 丁目 3 番 7 号 全薬工業株式会社  
研究所内 Tokyo (JP). 松野 俊行 (MATSUNO, Toshiyuki)  
[JP/JP]; 〒178-0062 東京都 練馬区 大泉町 2 丁目 3 番  
7 号 全薬工業株式会社 研究所内 Tokyo (JP). 矢口 信一  
(YAGUCHI, Shinichi) [JP/JP]; 〒178-0062 東京都 練馬  
区 大泉町 2 丁目 3 番 7 号 全薬工業株式会社 研究所  
内 Tokyo (JP). 笹原 宏也 (SASAHARA, Hiroya) [JP/JP];  
〒178-0062 東京都 練馬区 大泉町 2 丁目 3 番 7 号全薬工業株式会社 研究所内 Tokyo (JP). 渡辺 哲夫  
(WATANABE, Tetsuo) [JP/JP]; 〒178-0062 東京都 練馬  
区 大泉町 2 丁目 3 番 7 号 全薬工業株式会社 研究  
所内 Tokyo (JP).(74) 代理人: 山田 恒光, 外 (YAMADA, Tsunemitsu et al.);  
〒101-0047 東京都 千代田区 内神田三丁目 5 番 3 号  
矢萩第二ビル Tokyo (JP).(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,  
NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,  
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,  
ZM, ZW.(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特  
許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。(54) Title: HETEROCYCLIC COMPOUND AND ANTITUMOR AGENT CONTAINING THE SAME AS ACTIVE INGREDI-  
ENT

(54) 発明の名称: 複素環式化合物及びそれを有効成分とする抗腫瘍剤



(I)

(57) Abstract: A heterocyclic compound represented by the  
general formula (I) (I) {wherein X represents nitrogen or CH;  
R<sub>1</sub> represents CH<sub>n</sub>F<sub>3-n</sub> (n is 1 or 2), hydroxylated C<sub>1-6</sub> alkyl, or  
NHR<sub>6</sub> [R<sub>6</sub> represents hydrogen or COR (R represents hydrogen,  
C<sub>1-6</sub> alkyl, or C<sub>1-6</sub> alkoxy)]; R<sub>2</sub> represents morpholino (optionally  
substituted by one to four C<sub>1-6</sub> alkyls), thiomorpholino,  
piperidino, pyrrolidinyl (optionally substituted by hydroxylated  
C<sub>1-6</sub> alkyl), oxazolidinyl (optionally substituted by one or two  
C<sub>1-6</sub> alkyls), or tetrahydro-1, 4-thiazin-1-oxo-4-yl; R<sub>3</sub> and  
R<sub>4</sub> each represents hydrogen or C<sub>1-6</sub> alkyl; and R<sub>5</sub> represents  
hydrogen, amino, or hydroxy} or a pharmaceutically acceptable  
salt thereof; and an antitumor agent containing the heterocyclic  
compound as the active ingredient.

[続葉有]

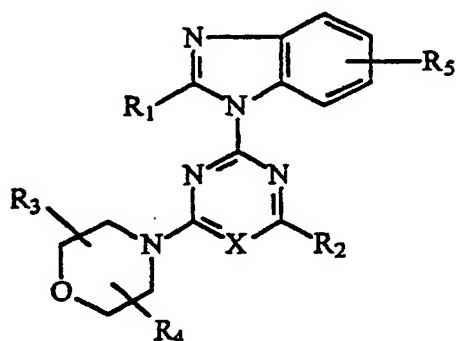
WO 02/088112 A1

BEST AVAILABLE COPY



(57) 要約:

本発明は一般式 (I)



(I)

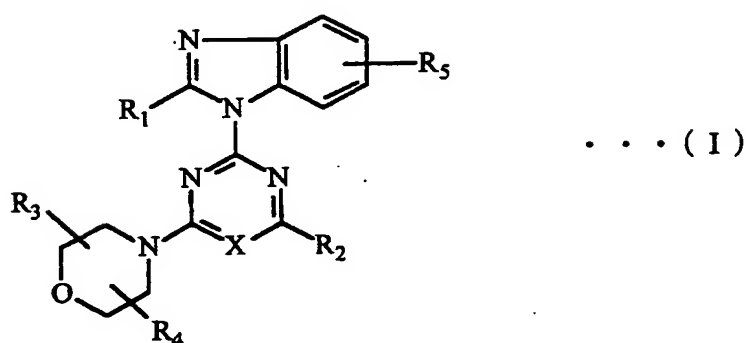
[式中、Xは窒素原子又はCH、 $R_1$ は $CH_nF_{3-n}$  (nは1又は2)、ヒドロキシ $C_1-C_6$ アルキル、 $NHR_6$  [ $R_6$ は水素原子、COR (Rは水素原子、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ アルコキシ)]、 $R_2$ はモルホリノ (1~4個の $C_1-C_6$ アルキルで置換されていてもよい)、チオモルホリノ、ピペリジノ、ピロリジニル (ヒドロキシ $C_1-C_6$ アルキルで置換されていてもよい)、オキサゾリジニル (1~2個の $C_1-C_6$ アルキルで置換されていてもよい)、テトラヒドロ-1,4-チアジン-1-オキソ-4-イル、 $R_3$ 、 $R_4$ は水素原子又は $C_1-C_6$ アルキル、 $R_5$ は水素原子、アミノ又は水酸基を表す]で示される複素環式化合物又はその薬学的に許容される塩、並びにその複素環式化合物を有効成分とする抗腫瘍剤に関する。

## 明 細 書

複素環式化合物及びそれを有効成分とする抗腫瘍剤

## 技術分野

本発明は一般式 (I)



[式中、Xは窒素原子又はCH、 $R_1$ は $CH_nF_{3-n}$  (nは1又は2)、ヒドロキシ $C_1-C_6$ アルキル、 $NHR_6$  [ $R_6$ は水素原子、COR (Rは水素原子、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ アルコキシ)]、 $R_2$ はモルホリノ (1~4個の $C_1-C_6$ アルキルで置換されていてもよい)、チオモルホリノ、ピペリジノ、ピロリジニル (ヒドロキシ $C_1-C_6$ アルキルで置換されていてもよい)、オキサゾリジニル (1~2個の $C_1-C_6$ アルキルで置換されていてもよい)、テトラヒドロ-1,4-チアジン-1-オキソ-4-イル、 $R_3$ 、 $R_4$ は水素原子又は $C_1-C_6$ アルキル、 $R_5$ は水素原子、アミノ又は水酸基を表す]で示される複素環式化合物又はその薬学的に許容される塩、並びにその複素環式化合物を有効成分とする抗腫瘍剤に関する。

## 背景技術

s-トリアジン [1,3,5-トリアジン] 誘導体、ピリミジン誘導体は、従来、

合成樹脂、合成繊維、染料又は農薬の各分野で研究され、数多くの化合物が合成されている。また、医薬の分野では抗腫瘍、抗炎症、鎮痛、鎮痙等の各領域で研究され、特に抗腫瘍剤トリエチレンメラミン (Triethylenemelamine:TEM) のアナログとして開発されたヘキサメチルメラミン (Hexamethylmelamine:HMM) が良く知られている [B. L. Johnson et al. Cancer, 42: 2157-2161(1978)]。

TEMはアルキル化剤として公知であり、殺細胞作用に基づく抗腫瘍作用を持つ s-トリアジン誘導体である。また、HMMは既に欧州において卵巣癌、肺小細胞癌に対する適応を持つ薬剤として市販されており、その固形癌に対する作用が注目されている。

更に、s-トリアジン誘導体の中には、殺細胞作用と選択的アロマテース阻害作用を併せ持つイミダゾリル-s-トリアジン誘導体があり、エストロジェン依存性疾患（子宮内膜症、多嚢胞性卵巣症、良性乳房症、子宮内膜癌、乳癌等）の治療剤として提案されている（PCT国際公開公報 W093/17009）。

しかしながら、HMMの固形癌に対する抗腫瘍スペクトルや抗腫瘍活性の強さについてはまだ改善の余地が残されている。また、イミダゾリル-s-トリアジン誘導体については、殺細胞作用に比べてアロマテース阻害作用が相当強く、エストロジェン依存性疾患以外の癌患者に応用した場合、エストロジェンの欠乏による月経異常等の副作用発現につながることも考えられその応用範囲が限定されることから、アロマテース阻害作用を持たずに固形癌に対して有効な薬剤の開発が望まれていた。

#### 発明の開示

かかる状況において、本発明者らはHMMの抗腫瘍作用の増強とイミダゾリル-s-トリアジン誘導体のアロマテース阻害作用の減少をめざして研

究を進めた結果、ベンズイミダゾールの置換した s-トリアジン及びピリミジン誘導体を見出した (PCT 国際公開公報 W099/05138、W000/43385)。

しかし、これらの化合物においても抗腫瘍活性面で満足するには至らなかったことから、更に研究を進めた結果、ベンズイミダゾール環 2 位に特定の置換基を有する一般式 (I) の複素環化合物に著しい活性の改善を見出し本発明を完成した。

本発明の複素環式化合物は前記一般式 (I) で示されるが、この式中の各記号の定義に使用する語句の意味と例を以下に説明する。

「 $C_1-C_6$ 」とは限定がなければ炭素数 1 ~ 6 個を有する基を意味する。

「 $C_1-C_6$  アルキル」としてはメチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル等の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基が挙げられる。

「ヒドロキシ  $C_1-C_6$  アルキル」とは、上記「 $C_1-C_6$  アルキル」で定義される基のいずれかの炭素原子にヒドロキシ基が結合した基を意味する。

「 $C_1-C_6$  アルコキシ」としてはメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、iso-プロポキシ、n-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシ等の直鎖又は分枝鎖状のアルコキシ基が挙げられる。

本発明の化合物としては、例えば、以下の化合物を挙げることができるが、本発明はこれらの化合物に限定されるものではない。

- ・2-(2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4-(cis-2,3-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノピリミジン
- ・2-(2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4,6-ジモルホリノピリミジン
- ・2-(2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4-モルホリノ-6-チオモルホリノピリミジン

- ・2-(2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4-(trans-2,3-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノピリミジン
- ・2-(2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2,2-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノピリミジン
- ・2-(2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2-メチルモルホリノ)-6-モルホリノピリミジン
- ・2-(2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4-モルホリノ-6-[2,2,5(R)-トリメチルモルホリノ]ピリミジン
- ・2-(2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4-モルホリノ-6-[2,2,5(S)-トリメチルモルホリノ]ピリミジン
- ・4-(cis-2,3-ジメチルモルホリノ)-2-(2-フルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-6-モルホリノピリミジン
- ・2-(2-アミノベンズイミダゾール-1-イル)-4-(cis-2,3-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノピリミジン
- ・2-(2-アミノベンズイミダゾール-1-イル)-4-(trans-2,3-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノピリミジン
- ・4-(cis-2,3-ジメチルモルホリノ)-2-(2-ヒドロキシメチルベンズイミダゾール-1-イル)-6-モルホリノピリミジン
- ・4-(cis-2,3-ジメチルモルホリノ)-2-(2-ヒドロキシメチルベンズイミダゾール-1-イル)-6-ピペリジノピリミジン
- ・4-(cis-2,3-ジメチルモルホリノ)-2-(2-ヒドロキシメチルベンズイミダゾール-1-イル)-6-(2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル)ピリミジン
- ・2-(6-アミノ-2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4,6-ジモルホリノピリミジン
- ・2-(6-アミノ-2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イ

ル)-4-(cis-2,3-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノピリミジン

・2-(2-ジフルオロメチル-5-ヒドロキシベンズイミダゾール-1-イル)-4,6-ジモルホリノピリミジン

・2-(2-ジフルオロメチル-4-ヒドロキシベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2,2-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノピリミジン

・2-(2,4-ジアミノベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2,2-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノピリミジン

・2-(2,4-ジアミノベンズイミダゾール-1-イル)-4,6-ジモルホリノピリミジン

・2-(2-アミノ-4-ヒドロキシベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2,2-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノピリミジン

・2-(2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4-(cis-2,3-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン

・2-(2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4-(trans-2,3-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン

・2-(2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2,2-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン

・2-(2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4-モルホリノ-6-チオモルホリノ-1,3,5-トリアジン

・2-(2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2-メチルモルホリノ)-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン

・2-(2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4-(trans-2,5-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン

・2-(2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4,6-ジモルホリノ-1,3,5-トリアジン

- ・ 2-(2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4-モルホリノ-6-[2, 2, 5(R)-トリメチルモルホリノ]-1, 3, 5-トリアジン
- ・ 2-(2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4-モルホリノ-6-(テトラヒドロ-1, 4-チアジン-1-オキソ-4-イル)-1, 3, 5-トリアジン
- ・ 2-(2-アセチルアミノベンズイミダゾール-1-イル)-4, 6-ジモルホリノ-1, 3, 5-トリアジン
- ・ 2-(2-アセチルアミノベンズイミダゾール-1-イル)-4-(trans-2, 3-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノピリミジン
- ・ 2-(2-ホルミルアミノベンズイミダゾール-1-イル)-4, 6-ジモルホリノ-1, 3, 5-トリアジン
- ・ 2-(2-プロピオニルアミノベンズイミダゾール-1-イル)-4-(trans-2, 3-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノ-1, 3, 5-トリアジン
- ・ 2-(trans-2, 3-ジメチルモルホリノ)-4-(2-ホルミルアミノベンズイミダゾール-1-イル)-6-モルホリノ-1, 3, 5-トリアジン
- ・ 4-(trans-2, 3-ジメチルモルホリノ)-2-(2-ホルミルアミノベンズイミダゾール-1-イル)-6-モルホリノピリミジン
- ・ 2-(cis-2, 6-ジメチルモルホリノ)-4-(2-ホルミルアミノベンズイミダゾール-1-イル)-6-モルホリノ-1, 3, 5-トリアジン
- ・ 2-(2-メトキシカルボニルアミノベンズイミダゾール-1-イル)-4, 6-ジモルホリノ-1, 3, 5-トリアジン
- ・ 2-(2-アミノベンズイミダゾール-1-イル)-4, 6-ジモルホリノ-1, 3, 5-トリアジン
- ・ 2-(2-アミノベンズイミダゾール-1-イル)-4-(trans-2, 3-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノ-1, 3, 5-トリアジン
- ・ 2-(2-アミノベンズイミダゾール-1-イル)-4-(cis-2, 3-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノ-1, 3, 5-トリアジン



ノ)-6-ピペリジノ-1, 3, 5-トリアジン

・ 2-(2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4-モルホリノ-6-ピペリジノ-1, 3, 5-トリアジン

・ 2-(2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4-(trans-2, 3-ジメチルモルホリノ)-6-(2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル)-1, 3, 5-トリアジン

・ 2-(6-アミノ-2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2, 2-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノ-1, 3, 5-トリアジン

・ 2-(6-アミノ-2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4-(cis-2, 3-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノ-1, 3, 5-トリアジン

・ 2-(4-アミノ-2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4, 6-ジモルホリノ-1, 3, 5-トリアジン

・ 2-(2-ジフルオロメチル-5-ヒドロキシベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2, 3-cis-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノ-1, 3, 5-トリアジン

・ 2-(2-ジフルオロメチル-6-ヒドロキシベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2, 2-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノ-1, 3, 5-トリアジン

・ 2-(2-ジフルオロメチル-5-ヒドロキシベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2, 2-ジメチルオキサゾリジン-3-イル)-6-モルホリノ-1, 3, 5-トリアジン

・ 2-(2-ジフルオロメチル-4-ヒドロキシベンズイミダゾール-1-イル)-4, 6-ジモルホリノ-1, 3, 5-トリアジン

・ 2-(2-ジフルオロメチル-4-ヒドロキシベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2, 2-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノ-1, 3, 5-トリアジン

・ 2-(2, 4-ジアミノベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2, 2-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノ-1, 3, 5-トリアジン

・2-(2,4-ジアミノベンズイミダゾール-1-イル)-4,6-ジモルホリノ-1,3,5-  
トリアジン

・2-(2-アミノ-4-ヒドロキシベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2,2-ジメチ  
ルモルホリノ)-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン

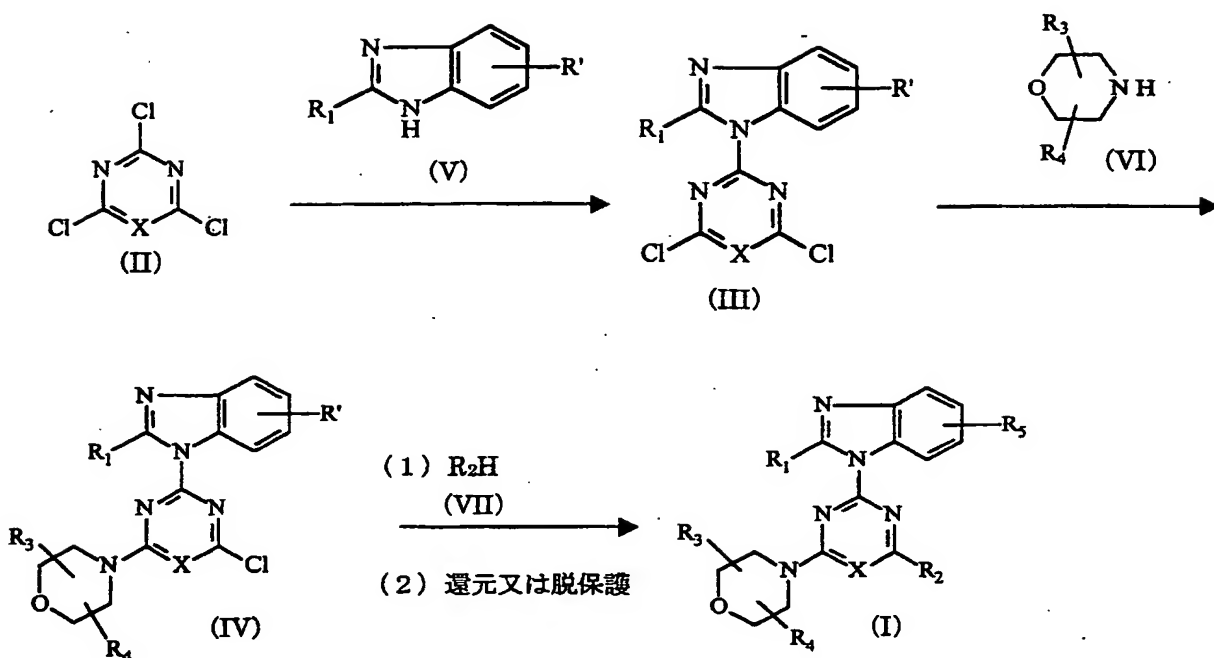
本発明の化合物は、その構造中に不斉炭素原子を有する場合、不斉炭素  
原子由来の異性体及びそれらの混合物（ラセミ体）が存在するが、それら  
はいずれも本発明の化合物に含むものとする。

又、本発明の化合物は薬学的に許容される塩として酸付加塩の形体をと  
ってもよい。適当な酸付加塩としては、無機酸塩では例えば塩酸塩、硫酸  
塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、リン酸塩等、有機酸塩では例えば酢酸塩、シ  
ュウ酸塩、プロピオン酸塩、グリコール酸塩、乳酸塩、ピルビン酸塩、マ  
ロン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸  
塩、クエン酸塩、安息香酸塩、桂皮酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼン  
スルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、サリチル酸塩等が用いられる。

#### [製造工程]

一般式（I）で表される本発明の化合物は、下記反応式に示されるよう  
に塩化シアヌル又は2,4,6-トリクロロピリミジン（化合物 II）を出発原料  
としてベンズイミダゾール化合物（化合物 V）、モルホリン化合物（化合物  
VI）及び $R_2H$ （化合物 VII）を順次反応させることにより製造することがで  
きる。

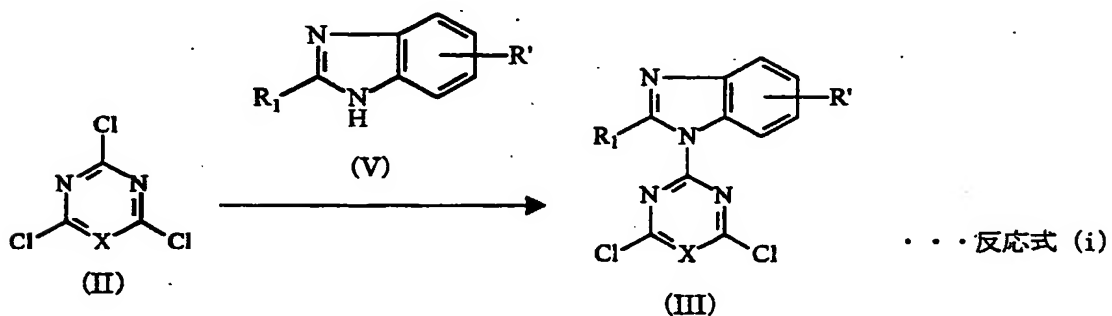
#### [反応式]



(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $X$ は前記定義に同じであり、 $R'$ は水素原子、ニトロ又は *tert*-ブチルジメチルシリルオキシ)

以下に各々の製造工程を説明する。

#### 1) 中間体 III の製造工程 (i)



(式中、 $R_1$ 、 $R'$ 、 $X$ は前記定義に同じ)

溶媒中、塩化水素捕捉剤の存在下で、塩化シアヌル又は 2,4,6-トリクロロピリミジン(化合物 II)とベンズイミダゾール化合物(化合物 V)を反応させることにより中間体 III が得られる。

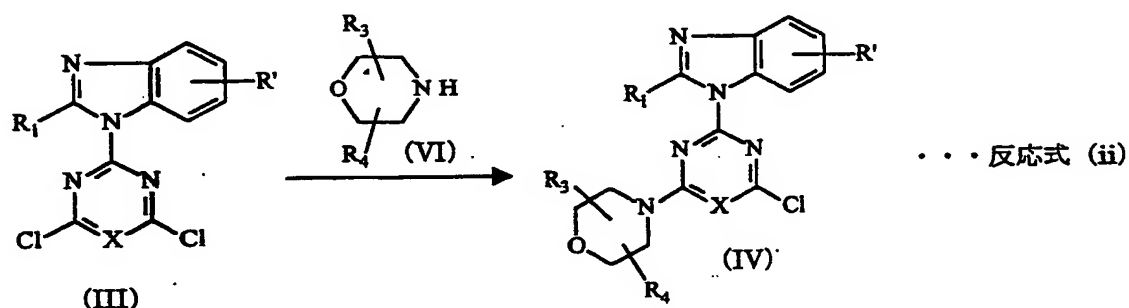
この反応で用いる塩化水素捕捉剤としては、例えば、水酸化ナトリウム、

水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン又はピリジン等が挙げられ、溶媒としてはアセトン、トルエン、ヘキサン、キシレン、ジオキサン、テトラヒドロフラン又はジクロロエタン、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)等が挙げられる。

この反応においては、化合物 II 1 モルに対して 0.5~1.2 モルの化合物 V を 0.5~2 モルの塩化水素捕捉剤の存在下で -15℃~-5℃ の温度で 0.5~2 時間、更に室温で 5~50 時間反応させる。

なお、化合物 V を塩化水素捕捉剤として用いることもできる。

## 2) 中間体 IV の製造工程(ii)



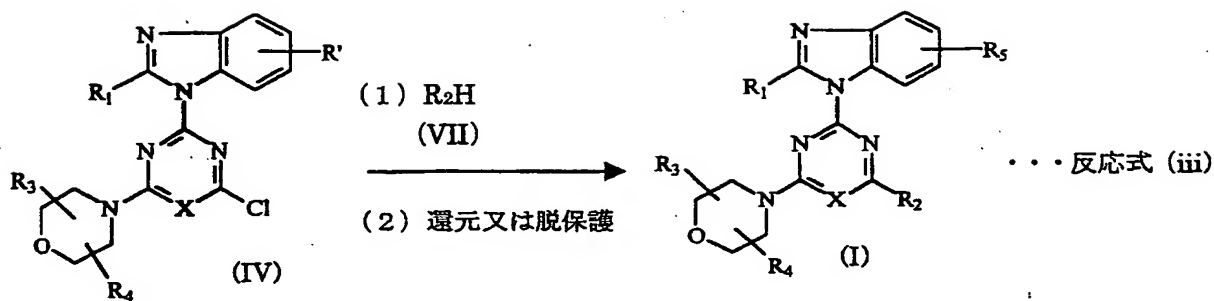
(式中、 $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R'$ 、 $X$  は前記定義に同じ)

溶媒中、塩化水素捕捉剤の存在下で、前記製造工程(i)で得られた中間体 III とモルホリン化合物(化合物 VI)を反応させることにより中間体 IV が得られる。この反応で用いる塩化水素捕捉剤としては、前記製造工程(i)の塩化水素捕捉剤と同じものが挙げられ、溶媒としては DMF、アセトン、トルエン、キシレン、ジクロロエタン、ジクロロメタン等が挙げられる。

この反応においては、中間体 III 1 モルに対して 0.5~1.2 モルの化合物 VI を 0.5~3 モルの塩化水素捕捉剤の存在下で -5℃~0℃ の温度で 0.5~3 時間、更に室温で 5~50 時間反応させる。

なお、化合物 VI を塩化水素捕捉剤として用いることもできる。

## 3) 化合物(I)の製造工程(iii)



(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R'$ 、 $X$ は前記定義に同じ)

溶媒中、前記製造工程(ii)で得られた中間体 IV に塩化水素捕捉剤の存在下、 $R_2H$  (化合物 VII) を反応させることにより、本発明の化合物 (I) が得られる。

この反応で用いる塩化水素捕捉剤としては、前記製造工程(i)の塩化水素捕捉剤と同じものが挙げられ、溶媒としては DMF、ジメチルスルホキシド (DMSO)、キシレン、ジクロロエタン等が挙げられる。

この反応においては、中間体 IV 1 モルに対して 1~5 モルの  $R_2H$  (化合物 VII) を室温~140℃で 0.1~16 時間反応させる。なお、塩化水素捕捉剤の存在下で反応させる場合は、中間体 IV 1 モルに対して 1~5 モルの塩化水素捕捉剤を用いる。なお、化合物 VII を塩化水素捕捉剤として用いることもできる。

ただし、化合物 (I) の製造に当たって化合物 VI と化合物 VII が同一の場合は、製造工程(ii)、(iii)を一段階で行い化合物 (I) を得ることができる。その場合は、化合物 III 1 モルに対して 2~10 モルの化合物 VI 又は VII を用いて -10℃~5℃で 0.1~5 時間反応させ、さらに室温~120℃で 3~50 時間反応させる以外は前記製造工程(ii)の反応条件に従う。

また、製造工程(i)、(ii)、(iii)において用いられる化合物 V、VI 又は VII の反応性が低い場合は、水素化ナトリウムで処理した後に各工程の反応を進めることが好ましい。水素化ナトリウムを使用する場合は、各工程

の出発物質（化合物 II、III 又は IV）1 モルに対して 1.0～1.2 モルの水素化ナトリウムを用いる。

なお、 $R_1$  が水酸基を含む場合、又は  $R_5$  が水酸基である場合は、常法に従って tert-ブチルジメチルシリル等のアルキルシリル基で水酸基を保護したベンズイミダゾール化合物を用いて反応を行い、最終工程で保護基を脱離することで目的とする化合物が得られる。 $R_5$  がアミノ基の場合は、ニトロ基の置換したベンズイミダゾールを用いて反応を進め、最終工程で水素雰囲気下に常法で接触還元することにより目的とする化合物が得られる。

また、前記製造工程 (i)、(ii)、(iii) は、順序が入れ替わることも可能であり、その際の反応条件の変更は当業者にとって自明な範囲で行うことができる。

なお、上記各工程で得られる生成物は必要に応じて通常の方法、例えば抽出、濃縮、中和、濾過、再結晶、カラムクロマトグラフィー等で分離精製することができる。

本発明の一般式 (I) の化合物の酸付加塩は、当該技術分野で周知の各種の方法によって製造することができる。用いる適当な酸としては、無機酸では例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸、硝酸、リン酸等、有機酸では例えば酢酸、シュウ酸、プロピオン酸、グリコール酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸等が挙げられる。

次に、一般式 (I) で表される本発明の化合物の抗腫瘍効果を説明する。なお、試験 1 及び 2 における被験化合物番号は後記実施例の化合物番号に対応する。

また、比較化合物として以下の s-トリアジン系の抗腫瘍剤又はエストロ

ジェン依存性疾患治療剤を用いた。

化合物 A : 2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(trans-2,3-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノピリミジン [国際公開公報 (W099/05138) 記載の代表例]

化合物 B : 2-(2-メチルベンズイミダゾール-1-イル)-4,6-ジモルホリノ-1,3,5-トリアジン [国際公開公報 (W099/05138) 記載の代表例]

化合物 C : 2-(イミダゾール-1-イル)-4,6-ジモルホリノ-1,3,5-トリアジン [国際公開公報 (W093/17009) 記載の代表例]

化合物 D : ヘキサメチルメラミン (HMM)

#### 試験 1

MEM 培地に 10% ウシ胎仔血清、25mM HEPES および 0.1mg/ml カナマイシンを加えた培養液中で 37℃、5% 炭酸ガスの条件下で継代維持した MCF-7 ヒト乳癌細胞を試験に用いた。対数増殖期にある MCF-7 細胞をトリプシン/EDTA 処理により単浮遊細胞とし、MEM 培地 (10% ウシ胎仔血清、25mM HEPES、0.1mg/ml カナマイシン添加) で、1ml 当たり  $4 \times 10^4$  個の単細胞浮遊液を調製した。被験化合物は DMSO に溶解した後、RPMI1640 培地 (10% ウシ胎仔血清、25mM HEPES、0.1mg/ml カナマイシン添加) にて希釈し、濃度を  $2.0 \times 10^{-4} \sim 2.0 \times 10^{-9} \text{M}$  に調製した。

96 穴マイクロプレートに 1 ウェル当りこの細胞懸濁液 0.1ml を入れ、24 時間培養して細胞をマイクロプレートに接着させた後、試料溶液 0.1ml を添加し、5% 炭酸ガス中、37℃で 72 時間培養した。

種々の試料濃度での増殖阻害度から 50% 増殖阻害濃度 ( $\text{GI}_{50} \mu \text{M}$ ) を算出し、その結果を下記表 1 に示す。

表 1

被験化合物	GI <sub>50</sub> (μ M)	被験化合物	GI <sub>50</sub> (μ M)
化合物 1	0.11	化合物 23	0.19
化合物 2	0.21	化合物 25	0.19
化合物 3	0.38	化合物 26	<0.04
化合物 4	0.18	化合物 27	0.16
化合物 5	0.22	化合物 29	0.25
化合物 6	0.29	化合物 30	0.25
化合物 8	0.32	化合物 31	0.24
化合物 9	0.20	化合物 32	0.18
化合物 10	0.13	化合物 33	0.08
化合物 11	0.20	化合物 34	0.08
化合物 12	0.39	化合物 35	0.14
化合物 14	0.16	化合物 36	0.29
化合物 15	0.13	化合物 37	0.09
化合物 16	0.35	化合物 38	0.03
化合物 17	0.12	化合物 39	0.06
化合物 18	0.18	化合物 40	0.21
化合物 19	0.09	化合物 A	2.2
化合物 20	0.22	化合物 B	3.7
化合物 21	0.34	化合物 C	20
化合物 22	0.23	化合物 D	>100

上記試験結果から、本発明の化合物はヒト乳癌細胞に対して、公知の比較化合物 A、B、C、D に比べ明らかに優れた抗腫瘍作用を有することが判明した。

また、本発明の化合物はヒト非小細胞性肺癌細胞、ヒト結腸癌細胞を用いた *in vitro* 試験においても有効であったため、各種ヒト固形癌治療への応用が期待される。

## 試験 2

ミュータント系 BALA/c ノードマウスを用いて継代したヒト結腸癌 WiDr



の2mm角切片を腫瘍移植片としてミュータント系 BALA/c ノードマウスの左胸部皮下に移植し、腫瘍が指数増殖期に達した時点で一群5匹に群分けし、実験に用いた。検体は生理食塩液に溶解あるいはメノウ乳鉢で1% HPC液に懸濁して、それぞれ200mg/kgの投与量で1日1回、週6回2週間腹腔内投与した。経日的に腫瘍の長径及び短径を計測し、腫瘍体積を算出した。各計測日の腫瘍体積を検体投与開始日の腫瘍体積で除して相対腫瘍増殖率を算出し、検体投与群の相対腫瘍増殖率(T)及び対照群の相対腫瘍増殖率(C)から  $T/C(\%)$  を算出した。最終日の  $T/C(\%)$  が50%以下でかつMann-Whitney のU検定で片側1%の危険率で有意差がある場合を有効(+)と判定し、その結果を下記表2に示す。

表 2

被験化合物	判定
化合物 14	+
化合物 19	+
化合物 22	+
化合物 31	+
化合物 32	+
化合物 33	+
化合物 A	-

次に、本発明の化合物を哺乳類とりわけヒトに適用する場合の投与方法、剤型、投与量について説明する。

本発明の化合物は経口的又は非経口的に投与可能であり、経口投与の剤型としては錠剤、コーティング錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、マイクロカプセル剤、シロップ剤等が、又非経口投与の剤型としては注射剤（用時溶解して用いる注射用凍結乾燥剤を含む）、坐剤等が使用できる。これら

の剤型の調製は薬学的に許容される賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、懸濁化剤、乳化剤、防腐剤、安定化剤及び分散剤、例えば乳糖、白糖、でんぷん、デキストリン、結晶セルロース、カオリン、炭酸カルシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、蒸溜水又は生理食塩水を用いて行われる。

投与量は患者の症状、年齢、体重等に応じて異なるが、成人に対する一日量として 100～1,000mg を 2～3 回に分けて投与することができる。

#### 発明を実施するための最良の形態

次に、本発明化合物の実施例を示し更に具体的に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

##### 実施例 1)

2-(2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4-(cis-2,3-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノピリミジン(化合物 1)

(1) DMF 25ml に 2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール 0.84g (5mmol) を溶解し、60%水素化ナトリウム 0.24g (6mmol) を加え室温で 30 分間反応させた。この懸濁液を、DMF 25ml に 2,4,6-トリクロロピリミジン 0.92g (5mmol) を溶解した溶液に加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を水中に注ぎ生じた不溶物をメタノールより再結晶して、4,6-ジクロロ-2-(2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)ピリミジン 0.98g (収率 62%) を得た。

(2) DMF 10ml に 4,6-ジクロロ-2-(2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)ピリミジン 0.32g (1.0mmol)、cis-2,3-ジメチルモルホリン塩酸塩 0.16g (1.0mmol) 及び無水炭酸カリウム 0.3g (2.2mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液を水中に注ぎ酢酸エチルで抽出し、有機層を分離したのち水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し 4-クロロ-2-(2-ジ

フルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-6-(cis-2,3-ジメチルモルホリノ)ピリミジン 0.33g(収率 84%)を得た。

(3)得られた 4-クロロ-2-(2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-6-(cis-2,3-ジメチルモルホリノ)ピリミジン 0.33g(0.8mmol)をモルホリン 0.70g(8.0mmol)に溶解し 70℃で 1 時間攪拌した。反応混合物より減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、題記化合物を無色結晶として 0.326g(収率 90%) 得た。

融点 : 167-169℃

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.37(3H, d, J=7Hz), 1.38(3H, d, J=7Hz), 3.3-4.2(14H, m), 5.47(1H, s), 7.3-7.5(2H, m), 7.51(1H, t, J=53Hz), 7.8-8.0(1H, m), 8.2-8.3(1H, m)

MS m/z : 444(M<sup>+</sup>)

実施例 1)と同様にして、相当する出発原料から下記化合物を製造した。

・ 2-(2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4,6-ジモルホリノピリミジン (化合物 2)

融点 : 201-202℃

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.63(8H, t, J=5Hz), 3.83(8H, t, J=5Hz), 5.51(1H, s), 7.3-7.4(2H, m), 7.51(1H, t, J=53Hz), 7.8-7.9(1H, m), 8.2-8.3(1H, m)

MS m/z : 416(M<sup>+</sup>)

・ 2-(2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4-モルホリノ-6-チオモルホリノピリミジン(化合物 3)

融点 : 173-175℃

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.71(4H, t, J=5Hz), 3.63(4H, t, J=5Hz), 3.83(4H, t, J=5Hz), 4.03(4H, t, J=5Hz), 5.49(1H, s), 7.3-7.4(2H, m), 7.50(1H, t, J=53Hz), 7.8-7.9(1H, m), 8.3-8.4(1H, m)

MS  $m/z$  : 432 ( $M^+$ )

・2-(2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4-(trans-2,3-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノピリミジン (化合物 4)

融点 : 172-174°C

NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.22 (3H, d,  $J=7$ Hz), 1.23 (3H, d,  $J=7$ Hz), 3.2-4.1 (14H, m), 5.47 (1H, s), 7.3-7.5 (2H, m), 7.51 (1H, t,  $J=53$ Hz), 7.8-8.0 (1H, m), 8.2-8.3 (1H, m)

MS  $m/z$  : 444 ( $M^+$ )

・2-(2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2,2-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノピリミジン (化合物 5)

融点 : 149-152°C

NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.30 (6H, s), 3.50 (2H, s), 3.5-3.9 (12H, m), 5.48 (1H, s), 7.3-7.5 (2H, m), 7.50 (1H, t,  $J=53$ Hz), 7.8-8.0 (1H, m), 8.2-8.3 (1H, m)

MS  $m/z$  : 444 ( $M^+$ )

・2-(2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2-メチルモルホリノ)-6-モルホリノピリミジン (化合物 6)

融点 : 126-131°C

NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.29 (3H, d,  $J=6$ Hz), 2.7-2.9 (1H, m), 3.0-3.2 (1H, m), 3.6-4.2 (13H, m), 5.51 (1H, s), 7.3-7.5 (2H, m), 7.51 (1H, t,  $J=53$ Hz), 7.8-8.0 (1H, m), 8.2-8.3 (1H, m)

MS  $m/z$  : 430 ( $M^+$ )

・2-(2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4-モルホリノ-6-[2,2,5(R)-トリメチルモルホリノ]ピリミジン (化合物 7)

融点 : 113-116°C

NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.2-1.4 (9H, m), 3.0-3.1 (1H, d,  $J=13$ Hz), 3.5-4.1 (11H, m),

4.2-4.4(1H, m), 5.46(1H, s), 7.3-7.5(1H, s), 7.51(1H, t, J=53Hz),  
7.8-8.0(1H, m), 8.2-8.3(1H, m)

MS m/z : 458 (M<sup>+</sup>)

・ 2-(2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4-モルホリノ  
-6-[2,2,5(S)-トリメチルモルホリノ]ピリミジン (化合物 8)

融点 : 113-116°C

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.2-1.4(9H, m), 3.0-3.1(1H, d, J=13Hz), 3.5-4.1(11H, m),  
4.2-4.4(1H, m), 5.46(1H, s), 7.3-7.5(1H, s), 7.51(1H, t, J=53Hz),  
7.8-8.0(1H, m), 8.2-8.3(1H, m)

MS m/z : 458 (M<sup>+</sup>)

・ 4-(cis-2,3-ジメチルモルホリノ)-2-(2-フルオロメチルベンズイミダゾ  
ール-1-イル)-6-モルホリノピリミジン (化合物 9)

融点 : 163-165°C

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.36(3H, d, J=5Hz), 1.39(3H, d, J=5Hz), 3.3-3.5(1H, m),  
3.6-4.2(13H, m), 5.46(1H, s), 5.97(2H, d, J=47Hz), 7.3-7.4(2H, m),  
7.8-7.9(1H, m), 8.2-8.3(1H, m)

MS m/z : 426 (M<sup>+</sup>)

## 実施例 2)

2-(2-アミノベンズイミダゾール-1-イル)-4-(cis-2,3-ジメチルモルホ  
リノ)-6-モルホリノピリミジン

実施例 1) (1)の 2-ジフルオロメチルベンズイミダゾールを 2-アミノ  
ベンズイミダゾールに代える以外は実施例 1)と同様にして、題記化合物を  
無色結晶として 27mg(収率 90%)得た。

融点 : 129-133°C

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.20(3H, d, J=7Hz), 1.23(3H, d, J=7Hz), 3.2-4.2(14H, m),

5.43(1H, s), 6.62(2H, brs), 7.0-7.4(3H, m), 8.1-8.2(1H, m)

MS m/z : 409(M<sup>+</sup>)

実施例 2)と同様にして、相当する出発原料から下記化合物を製造した。

・2-(2-アミノベンズイミダゾール-1-イル)-4-(trans-2,3-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノピリミジン

融点 : 118-123°C

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.36(3H, d, J=7Hz), 1.39(3H, d, J=7Hz), 3.3-4.2(14H, m), 5.42(1H, s), 6.63(2H, brs), 7.0-7.4(3H, m), 8.1-8.2(1H, m)

MS m/z : 409(M<sup>+</sup>)

実施例 3)

4-(cis-2,3-ジメチルモルホリノ)-2-(2-ヒドロキシメチルベンズイミダゾール-1-イル)-6-モルホリノピリミジン(化合物 10)

実施例 1)(1)の 2-ジフルオロメチルベンズイミダゾールを 2-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチルベンズイミダゾールに代える以外は実施例 1)と同様にして、2-(2-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4-(cis-2,3-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノピリミジン 1.62g(収率 80%)を得た。得られた化合物 1.62g(3.0mmol)を THF10ml に溶解し、テトラブチルアンモニウムフロリド 1.18g(4.5mmol)を加え室温で 30 分間攪拌した。反応液を水中に注ぎ実施例 1)(2)と同様に処理をした後、カラムクロマトグラフィーにて精製して題記化合物を無色結晶として 0.86g(収率 67%)得た。

融点 : 125-128°C

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.37(3H, t, J=7Hz), 1.39(3H, d, J=7Hz), 3.3-4.2(14H, m), 5.13(2H, s), 5.46(1H, s), 7.2-7.4(2H, m), 7.7-7.8(1H, m), 8.2-8.3(1H, m)

MS m/z : 424 (M<sup>+</sup>)

実施例 3)と同様にして、相当する出発原料から下記化合物を製造した。

・4-(cis-2,3-ジメチルモルホリノ)-2-(2-ヒドロキシメチルベンズイミダゾール-1-イル)-6-ピペリジノピリミジン (化合物 11)

融点 : 141-143°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.36 (3H, t, J=7Hz), 1.39 (3H, d, J=7Hz), 1.70 (6H, m), 3.3-3.5 (1H, m), 3.6-4.2 (9H, m), 4.76 (1H, s), 5.13 (2H, s), 5.46 (1H, s), 7.2-7.4 (2H, m), 7.7-7.8 (1H, m), 8.2-8.4 (1H, m)

MS m/z : 422 (M<sup>+</sup>)

・4-(cis-2,3-ジメチルモルホリノ)-2-(2-ヒドロキシメチルベンズイミダゾール-1-イル)-6-(2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル)ピリミジン (化合物 12)

融点 : 104-108°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.37 (3H, t, J=7Hz), 1.39 (3H, d, J=7Hz), 2.0-2.2 (4H, m), 3.3-4.4 (10H, m), 4.9-5.2 (2H, m), 5.30 (1H, d, J=2Hz), 5.4-5.5 (1H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.7-7.8 (1H, m), 8.2-8.3 (1H, m)

MS m/z : 438 (M<sup>+</sup>)

実施例 4)

2-(2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4-(cis-2,3-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン (化合物 13)

(1) DMF 250ml に 2,4-ジクロロ-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン 11.8g (50mmol)、2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール 8.41g (50mmol) 及び無水炭酸カリウム 55.3g (400mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液を水中に注ぎ、生じた不溶物を DMF 及びエタノールで洗浄し、4-クロロ-2-(2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-6-モルホリノ

-1, 3, 5-トリアジン 15.7g(収率 86%) を得た。

(2)DMF10ml に得られた 4-クロロ-2-(2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-6-モルホリノ-1, 3, 5-トリアジン 0.36g(0.98mmol)、cis-2, 3-ジメチルモルホリン塩酸塩 0.16g(1.0mmol)及び無水炭酸カリウム 0.3g(2.2mmol)を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液を水中に注ぎ酢酸エチルで抽出し、有機層を分離したのち水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにて精製し、題記化合物を無色結晶として 0.38g(収率 87%) 得た。

融点 : 207-210°C

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.34(3H, d, J=7Hz), 1.41(3H, d, J=7Hz), 3.3-3.5(1H, m), 3.7-4.0(11H, m), 4.4-4.6(2H, m), 7.3-7.5(2H, m), 7.57(1H, t, J=53Hz), 7.8-8.0(1H, m), 8.2-8.3(1H, m)

MS m/z : 445(M<sup>+</sup>)

実施例 4)と同様にして、相当する出発原料から下記化合物を製造した。

・2-(2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4-(trans-2, 3-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノ-1, 3, 5-トリアジン (化合物 14)

融点 : 135-138°C

NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 1.23(3H, d, J=6Hz), 1.24(3H, d, J=6Hz), 3.1-3.4(1H, m), 3.5-4.1(11H, m), 4.3-4.7(2H, m), 7.3-8.0(4H, m), 8.3-8.4(1H, m)

MS m/z : 445(M<sup>+</sup>)

・2-(2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2, 2-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノ-1, 3, 5-トリアジン (化合物 15)

融点 : 176-178°C

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.29(6H, s), 3.6-3.9(14H, m), 7.3-8.0(4H, m), 8.3-8.4(1H, m)



MS  $m/z$  : 445 ( $M^+$ )

・2-(2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4-モルホリノ-6-チオモルホリノ-1,3,5-トリアジン (化合物 16)

融点 : 215-217°C

NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 2.71(4H, t,  $J=5Hz$ ), 3.80(4H, t,  $J=5Hz$ ), 3.87(4H, t,  $J=5Hz$ ), 4.18(4H, t,  $J=5Hz$ ), 7.3-7.5(2H, m), 7.55(1H, t,  $J=53Hz$ ), 7.8-7.9(1H, m), 8.3-8.4(1H, m)

MS  $m/z$  : 433 ( $M^+$ )

・2-(2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2-メチルモルホリノ)-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン (化合物 17)

融点 : 188-191°C

NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.28(3H, d,  $J=6Hz$ ), 2.7-2.9(1H, m), 3.0-3.3(1H, m), 3.5-4.1(11H, m), 4.5-4.6(2H, m), 7.3-7.5(2H, m), 7.56(1H, t,  $J=53Hz$ ), 7.8-8.0(1H, m), 8.2-8.4(1H, m)

MS  $m/z$  : 431 ( $M^+$ )

・2-(2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4-(trans-2,5-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン (化合物 18)

融点 : 166-169°C

NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.31(3H, d,  $J=7Hz$ ), 1.39(3H, d,  $J=7Hz$ ), 3.4-4.3(13H, m), 4.6-4.8(1H, m), 7.3-7.5(2H, m), 7.58(1H, t,  $J=7Hz$ ), 7.8-8.0(1H, m), 8.2-8.3(1H, m)

MS  $m/z$  : 445 ( $M^+$ )

・2-(2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4,6-ジモルホリノ-1,3,5-トリアジン (化合物 19)

融点 : 211-214°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 3.79 (8H, t, J=4Hz), 3.88 (8H, t, J=4Hz), 7.3-7.4 (2H, m), 7.56 (1H, t, J=53Hz), 7.88 (1H, d, J=7Hz), 8.32 (1H, d, J=7Hz)

MS m/z : 417 (M<sup>+</sup>)

・ 2-(2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4-モルホリノ-6-[2, 2, 5(R)-トリメチルモルホリノ]-1, 3, 5-トリアジン (化合物 20)

融点 : 169-171°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.2-1.4 (9H, m), 3.0-3.2 (1H, m), 3.5-4.1 (10H, m), 4.29 (1H, d, J=13Hz), 4.6-4.8 (1H, m), 7.3-7.8 (3H, m), 7.8-8.0 (1H, m), 8.2-8.4 (1H, m)

MS m/z : 459 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例 5)

2-(2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4-モルホリノ-6-(テトラヒドロ-1, 4-チアジン-1-オキシノ-4-イル)-1, 3, 5-トリアジン (化合物 21)

2-(2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4-モルホリノ-6-チオモルホリノ-1, 3, 5-トリアジン 0.61g (1.4mmol) をジクロロメタン 20ml に溶解し、m-クロロ過安息香酸 0.35g (2.0mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液を水中に注ぎ酢酸エチルで抽出し、有機層を分離したのち水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、題記化合物を無色結晶として 0.27g (収率 42%) 得た。

融点 : 225-226°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.7-2.9 (2H, m), 2.9-3.0 (2H, m), 3.7-4.0 (8H, m), 4.1-4.3 (2H, m), 4.6-4.8 (2H, m), 7.4-7.5 (2H, m), 7.52 (1H, t, J=53Hz), 7.8-7.9 (1H, m), 8.3-8.4 (1H, m)

MS m/z : 449 (M<sup>+</sup>)

実施例 6)

2-(2-アセチルアミノベンズイミダゾール-1-イル)-4,6-ジモルホリノ-1,3,5-トリアジン(化合物 22)

(1) DMF 300ml に 2-アミノベンズイミダゾール 9.32g (70mmol) を溶解し、60% 水素化ナトリウム 2.80g (70mmol) を加え室温で 30 分間反応させた。この懸濁液を、DMF 200ml に 2-クロロ-4,6-ジモルホリノ-1,3,5-トリアジン 14.3g (50mmol) を溶解した溶液に加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を水中に注ぎ生じた不溶物を水、メタノールで洗浄して、2-(2-アミノベンズイミダゾール-1-イル)-4,6-ジモルホリノ-1,3,5-トリアジン 17.7g (収率 93%) を得た。

(2) クロロホルム 5ml に 2-(2-アミノベンズイミダゾール-1-イル)-4,6-ジモルホリノ-1,3,5-トリアジン 0.38g (1.0mmol) 及び酢酸 0.24g (4.0mmol) を加え、さらに DCC 0.83g (4.0mmol) を加え室温で 4 時間攪拌した。反応液を水中に注ぎ酢酸エチルで抽出し、有機層を分離したのち水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、題記化合物を無色結晶として 0.31g (収率 73%) 得た。

融点 : 243-245°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.65 (3H, s), 3.8-4.0 (16H, m), 7.2-7.4 (2H, m), 7.6-7.7 (1H, m), 8.2-8.3 (1H, m), 12.15 (1H, s)

MS m/z : 424 (M<sup>+</sup>)

実施例 6) と同様にして、相当する出発原料から下記化合物を製造した。

2-(2-アセチルアミノベンズイミダゾール-1-イル)-4-(trans-2,3-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノピリミジン (化合物 23)

融点 : 150-153°C

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.22(3H, d, J=7Hz), 1.25(3H, d, J=7Hz), 2.67(3H, m), 3.2-3.4(1H, m), 3.6-4.3(13H, m), 5.43(1H, s), 7.1-7.3(2H, m), 7.6-7.7(1H, m), 8.2-8.3(1H, m), 12.12(1H, s)

MS m/z : 451(M<sup>+</sup>)

・ 2-(2-ホルミルアミノベンズイミダゾール-1-イル)-4,6-ジモルホリノ-1,3,5-トリアジン (化合物 24)

融点 : 221-223°C

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 3.7-4.0(16H, m), 7.2-7.4(2H, m), 7.5-7.6(1H, m), 8.2-8.3(1H, m), 9.46(1H, d, J=10Hz), 10.75(1H, d, J=10Hz)

MS m/z : 410(M<sup>+</sup>)

・ 2-(2-プロピオニルアミノベンズイミダゾール-1-イル)-4-(trans-2,3-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン (化合物 25)

融点 : 166-168°C

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.26(3H, t, J=7Hz), 1.35(3H, d, J=6Hz), 1.42(3H, d, J=6Hz), 3.06(2H, q, J=7Hz), 3.3-3.5(1H, m), 3.7-4.0(11H, m), 4.3-4.5(2H, m), 7.2-7.3(2H, m), 7.6-7.7(1H, m), 8.2-8.3(1H, m), 12.20(1H, s)

MS m/z : 466(M<sup>+</sup>)

・ 2-(trans-2,3-ジメチルモルホリノ)-4-(2-ホルミルアミノベンズイミダゾール-1-イル)-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン (化合物 26)

融点 : 189-191°C

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.35(3H, d, J=6.6Hz), 1.42(3H, d, J=6.6Hz), 3.4-3.5(1H, m), 3.7-4.0(11H, m), 4.3-4.5(2H, m), 7.2-7.3(2H, m), 7.6-7.7(1H, m), 8.2-8.3(1H, m), 9.46(1H, d, J=10Hz), 11.78(1H, d, J=10Hz)

MS m/z : 438 (M<sup>+</sup>)

・ 4-(trans-2,3-ジメチルモルホリノ)-2-(2-ホルミルアミノベンズイミダゾール-1-イル)-6-モルホリノピリミジン (化合物 27)

融点 : 143-146°C

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.39(3H, d, J=7Hz), 1.41(3H, d, J=7Hz), 3.3-3.5(1H, m), 3.6-3.7(4H, m), 3.8-4.2(9H, m), 5.44(1H, s), 7.2-7.4(2H, m), 7.59(1H, d, J=9Hz), 8.26(1H, d, J=9Hz), 9.48(1H, d, J=10Hz), 11.77(1H, d, J=10Hz)

MS m/z : 437 (M<sup>+</sup>)

・ 2-(cis-2,6-ジメチルモルホリノ)-4-(2-ホルミルアミノベンズイミダゾール-1-イル)-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン(化合物 28)

融点 : 242-244°C

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.2-1.4(6H, m), 2.6-2.9(2H, m), 3.6-4.0(10H, m), 4.3-4.6(2H, m), 7.2-7.4(2H, m), 7.58(1H, d, J=7Hz), 8.30(1H, d, J=7Hz), 9.46(1H, d, J=10Hz), 11.81(1H, d, J=10Hz)

MS m/z : 438 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例 7)

2-(2-メトキシカルボニルアミノベンズイミダゾール-1-イル)-4,6-ジモルホリノ-1,3,5-トリアジン(化合物 29)

DMF2ml に実施例 6)(1)で合成した 2-(2-アミノベンズイミダゾール-1-イル)-4,6-ジモルホリノ-1,3,5-トリアジン 0.19g(0.50mmol)及び 60%水素化ナトリウム 24mg(0.60mmol)を加え、室温で1時間反応させた。この反応混合物に、クロロ蟻酸メチル 0.040ml(0.55mmol)を加え室温で16時間反応させた。反応液を水中に注ぎ酢酸エチルで抽出し、有機層を分離したのち水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣

をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、題記化合物を無色結晶として 100mg(収率 46%)得た。

融点 : 206-209℃

NMR(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>)  $\delta$  : 3.8-3.9(19H, m), 7.2-7.4(2H, m), 7.71(1H, d, J=8Hz), 8.26(1H, d, J=9Hz), 12.19(1H, brs)

MS m/z : 440(M<sup>+</sup>)

#### 実施例 8)

2-(6-アミノ-2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2,2-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン (化合物 32)

(1) アセトン 700ml に 2,4-ジクロロ-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン 49.4g(210mmol)、2-ジフルオロメチル-5-ニトロベンズイミダゾール 44.8g(210mmol)及び炭酸カリウム 34.5gを加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液を水中に注ぎ、生じた析出物を水及びアセトンで洗浄し、4-クロロ-2-(2-ジフルオロメチル-5-ニトロベンズイミダゾール-1-イル)-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジンと 4-クロロ-2-(2-ジフルオロメチル-6-ニトロベンズイミダゾール-1-イル)-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジンの混合物 61.4g(収率 71%)を得た。

(2) 得られた混合物 0.72g と 2,2-ジメチルモルホリン塩酸塩 0.32g(2.1mmol)及び炭酸カリウム 0.6gを DMF10ml に加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液を水中に注ぎ酢酸エチルで抽出し、有機層を分離したのち水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、2-(2-ジフルオロメチル-5-ニトロベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2,2-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン及び 2-(2-ジフルオロメチル-6-ニトロベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2,2-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジンの混合物 0.76g (収率 89%)を得た。

(3) 上記(2)で得られた混合物 0.76g をエタノール 50ml に懸濁し、触媒として 10% Pd-C 0.10g の存在下、室温で水素雰囲気下、接触還元した。不溶部分を濾別し、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し題記化合物を無色結晶として 0.65g (収率 92%) 得た。

融点 : 226-227°C (分解)

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.28 (6H, s), 3.6-3.8 (16H, m), 6.7-6.8 (1H, m), 7.2-7.7 (3H, m)

MS m/z : 460 (M<sup>+</sup>)

実施例 8) と同様にして、相当する出発原料から下記化合物を製造した。

・ 2-(6-アミノ-2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2,3-cis-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン  
(化合物 33)

融点 : 220-222°C (分解)

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.22 (3H, d, J=9Hz), 1.26 (3H, d, J=9Hz), 3.1-3.4 (1H, m), 3.5-4.1 (11H, m), 4.3-4.5 (1H, m), 4.5-4.7 (1H, m), 6.77 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 7.49 (1H, t, J=54Hz), 7.62 (1H, d, J=9Hz), 7.64 (1H, d, J=2Hz)

MS m/z : 460 (M<sup>+</sup>)

・ 2-(4-アミノ-2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4,6-ジモルホリノ-1,3,5-トリアジン (化合物 34)

融点 : 214-216°C (分解)

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 3.7-3.9 (16H, m), 4.48 (2H, brs), 6.63 (1H, d, J=8Hz), 7.21 (1H, t, J=8Hz), 7.55 (1H, t, J=54Hz), 7.64 (1H, d, J=8Hz)

MS m/z : 432 (M<sup>+</sup>)

実施例 9)

2-(6-アミノ-2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4,6-ジ

モルホリノピリミジン (化合物 35)

実施例 1) (1) の 2-ジフルオロメチルベンズイミダゾールを 2-ジフルオロ-6-ニトロベンズイミダゾールに代える以外は実施例 1) と同様にして 2-(2-ジフルオロメチル-5-ニトロベンズイミダゾール-1-イル)-4,6-ジモルホリノピリミジン及び 2-(2-ジフルオロメチル-6-ニトロベンズイミダゾール-1-イル)-4,6-ジモルホリノピリミジンの混合物を得た。この混合物 0.92g (2.0mmol) を用いて実施例 8) (3) と同様にして題記化合物を無色結晶として 0.76g (収率 88%) 得た。

融点 : 218-219°C (分解)

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 3.6-3.9 (18H, m), 5.49 (1H, s), 6.76 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 7.43 (1H, t, J=54Hz), 7.51 (1H, d, J=2Hz), 7.64 (1H, d, J=9Hz)

MS m/z : 431 (M<sup>+</sup>)

実施例 9) と同様にして、相当する出発原料から下記化合物を製造した。

・ 2-(6-アミノ-2-ジフルオロメチルベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2,3-cis-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノピリミジン (化合物 36)

融点 : 155-158°C (分解)

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.21 (3H, d, J=7Hz), 1.22 (3H, d, J=7Hz), 3.1-3.4 (1H, m), 3.6-4.1 (11H, m), 5.45 (1H, s), 6.78 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 7.44 (1H, t, J=54Hz), 7.52 (1H, d, J=2Hz), 7.65 (1H, d, J=9Hz)

MS m/z : 459 (M<sup>+</sup>)

実施例 10)

2-(2-ジフルオロメチル-5-ヒドロキシベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2,3-cis-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン (化合物 37)



実施例 4) (1) の 2-ジフルオロメチルベンズイミダゾールを 2-ジフルオロメチル-5-tert-ブチルジメチルシリルオキシベンズイミダゾールに代える以外は実施例 4) と同様にして 2-(2-ジフルオロメチル-5-tert-ブチルジメチルシリルオキシベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2, 3-cis-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノ-1, 3, 5-トリアジンを得た。得られた化合物 120mg (0.22mmol) を THF 2ml に溶解し、テトラブチルアンモニウムフロリド 1M THF 溶液 0.5ml を加え室温で 30 分間攪拌した。反応液を水中に注ぎ酢酸エチルで抽出して、有機層を分離したのち水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにて精製して、題記化合物を無色結晶として 75mg (収率 79%) 得た。  
融点 : 170-175°C (分解)

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.1-1.3 (6H, m), 3.1-3.4 (1H, m), 3.5-4.1 (11H, m), 4.3-4.7 (2H, m), 7.04 (1H, d, J=9Hz), 7.29 (1H, d, J=3Hz), 7.54 (1H, dt, J=4Hz, 54Hz), 8.18 (1H, dd, J=3Hz, 9Hz)

MS m/z : 461 (M<sup>+</sup>)

実施例 10) と同様にして、相当する出発原料から下記化合物を製造した。

・ 2-(2-ジフルオロメチル-4-ヒドロキシベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2, 2-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノ-1, 3, 5-トリアジン (化合物 38)

融点 : 228-231°C (分解)

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.28 (6H, s), 3.6-3.9 (14H, m), 6.8-6.9 (2H, m), 7.2-7.9 (3H, m)

MS m/z : 461 (M<sup>+</sup>)

・ 2-(2-ジフルオロメチル-5-ヒドロキシベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2, 2-ジメチルオキサゾリジン-3-イル)-6-モルホリノ-1, 3, 5-トリ

アジン (化合物 39)

融点 : 239-243°C (分解)

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.59(6H, s), 3.8-4.0(10H, m), 5.25(2H, s), 7.03(1H, d, J=9Hz), 7.29(1H, s), 7.56(1H, t, J=54Hz), 8.20(1H, d, J=9Hz)

MS m/z : 447(M<sup>+</sup>)

実施例 1 1)

2-(2-ジフルオロメチル-5-ヒドロキシベンズイミダゾール-1-イル)-4,6-ジモルホリノピリミジン (化合物 40)

実施例 1) (1) の 2-ジフルオロメチルベンズイミダゾールを 2-ジフルオロメチル-5-tert-ブチルジメチルシリルオキシベンズイミダゾールに代える以外は実施例 1) と同様にして 2-(2-ジフルオロメチル-5-tert-ブチルジメチルシリルオキシベンズイミダゾール-1-イル)-4,6-ジモルホリノピリミジンを得た。得られた化合物 0.55g(1.0mmol) を THF10ml に溶解し、テトラブチルアンモニウムフロリド 1M THF 溶液 2ml を加え室温で 30 分攪拌した。反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出して有機層を分離したのち水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、題記化合物を無色結晶として 0.40g (収率 93%) 得た。

融点 : 223-226°C (分解)

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 3.5-4.0(16H, m), 5.50(1H, s), 7.00(1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 7.29(1H, d, J=9Hz), 7.49(1H, t, J=53Hz), 8.01(1H, d, J=9Hz)

MS m/z : 432(M<sup>+</sup>)

実施例 1 2)

2-(2-アミノベンズイミダゾール-1-イル)-4-(cis-2,3-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノピリミジン塩酸塩 (化合物 30)

実施例 2) で得た 2-(2-アミノベンズイミダゾール-1-イル)-4-(cis-2,3-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノピリミジン 1.23g(3.0mmol)を 2N 塩酸 3.0ml に溶解した後、減圧下濃縮し生じた結晶を濾取し、題記化合物を無色結晶として 1.20g(収率 90%)得た。

融点 : 151-155°C

NMR(D<sub>2</sub>O)  $\delta$  : 1.07(3H, d, J=6Hz), 1.22(3H, d, J=6Hz), 3.0-4.1(14H, m), 5.51(1H, s), 7.0-7.3(3H, m), 7.7-7.9(1H, m)

MS m/z : 410[M+1]<sup>+</sup>

実施例 1 2)と同様にして、相当する出発原料から下記化合物を製造した。

・2-(2-アミノベンズイミダゾール-1-イル)-4-(trans-2,3-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノピリミジン塩酸塩(化合物 31)

融点 : 141-145°C

NMR(D<sub>2</sub>O)  $\delta$  : 1.30(3H, d, J=7Hz), 1.38(3H, d, J=7Hz), 3.2-3.5(5H, m), 3.6-4.1(9H, m), 5.58(1H, s), 7.07(1H, t, J=8Hz), 7.19(1H, d, J=8Hz), 7.28(1H, t, J=8Hz), 7.74(1H, d, J=8Hz)

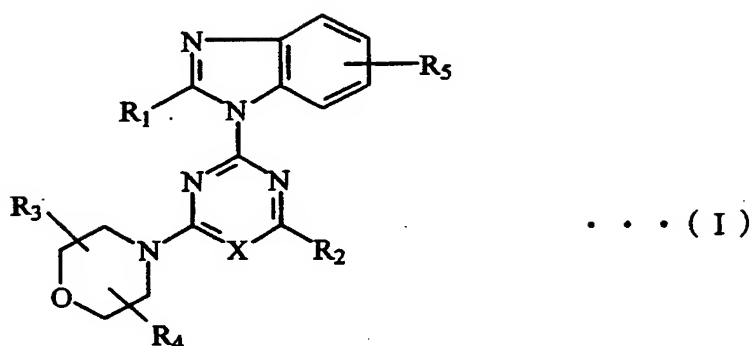
MS m/z : 410[M+1]<sup>+</sup>

#### 産業上の利用可能性

本発明の化合物は、アロマテース阻害作用なしに従来の s-トリアジン誘導体、ピリミジン誘導体と比べて明らかに強い抗腫瘍作用を有し、固形癌の治療に応用できる。

## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I)



[式中、Xは窒素原子又はCH、 $R_1$ は $CH_nF_{3-n}$  (nは1又は2)、ヒドロキシ $C_1-C_6$ アルキル、 $NHR_6$  [ $R_6$ は水素原子、COR (Rは水素原子、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ アルコキシ)]、 $R_2$ はモルホリノ (1~4個の $C_1-C_6$ アルキルで置換されていてもよい)、チオモルホリノ、ピペリジノ、ピロリジニル (ヒドロキシ $C_1-C_6$ アルキルで置換されていてもよい)、オキサゾリジニル (1~2個の $C_1-C_6$ アルキルで置換されていてもよい)、テトラヒドロ-1,4-チアジン-1-オキソ-4-イル、 $R_3$ 、 $R_4$ は水素原子又は $C_1-C_6$ アルキル、 $R_5$ は水素原子、アミノ又は水酸基を表す]で示される複素環式化合物又はその薬学的に許容される塩。

2.  $R_1$ がジフルオロメチルである請求項1記載の化合物。

3.  $R_1$ がジフルオロメチル、 $R_2$ が1~3個のメチルで置換されていてもよいモルホリノ、 $R_3$ 、 $R_4$ が水素原子又はメチルである請求項1記載の化合物。

4.  $R_1$ がジフルオロメチル、 $R_2$ が1~3個のメチルで置換されていてもよいモルホリノ、 $R_3$ 、 $R_4$ が水素原子、 $R_5$ がアミノ又は水酸基である請求項1記載の化合物。

5.  $R_1$ がヒドロキシメチルである請求項1記載の化合物。

6.  $R_1$  がヒドロキシメチル、 $R_2$  が 1 ～ 2 個のメチルで置換されていてもよいモルホリノ、 $R_3$ 、 $R_4$  が水素原子又はメチルである請求項 1 記載の化合物。

7.  $R_1$  がアミノ、ホルミルアミノ又はアセチルアミノである請求項 1 記載の化合物。

8.  $R_1$  がアミノ、ホルミルアミノ又はアセチルアミノ、 $R_2$  が 1 ～ 2 個のメチルで置換されていてもよいモルホリノ、 $R_3$ 、 $R_4$  が水素原子である請求項 1 記載の化合物。

9. 請求項 1 ～ 8 記載の少なくとも 1 つの化合物を有効成分とする抗腫瘍剤。

10. 薬学的に許容し得る希釈剤又は担体と共に、抗腫瘍活性成分として請求項 1 ～ 8 記載の化合物を含有する薬剤組成物。

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP02/04227

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D403/04, 413/14, 417/14, A61K31/5377, 31/541,  
A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D403/04, 413/14, 417/14, A61K31/5377, 31/541,  
A61P35/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/43385 A1 (Zenyaku Kogyo Kabushiki Kaisha), 27 July, 2000 (27.07.00), (Family: none)	1-10
A	WO 99/5138 A1 (Zenyaku Kogyo Kabushiki Kaisha), 04 February, 1999 (04.02.99), & AU 9883575 A & EP 1020462 A1 & US 6251900 B	1-10
A	Chem. Parm. Bull., (2000), 48(11), p.1778-81	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
 "A" document defining the general state of the art which is not  
 considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing  
 date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is  
 cited to establish the publication date of another citation or other  
 special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other  
 means  
 "P" document published prior to the international filing date but later  
 than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or  
 priority date and not in conflict with the application but cited to  
 understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
 considered novel or cannot be considered to involve an inventive  
 step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
 considered to involve an inventive step when the document is  
 combined with one or more other such documents, such  
 combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
10 June, 2002 (10.06.02)

Date of mailing of the international search report  
25 June, 2002 (25.06.02)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D403/04, 413/14, 417/14, A61K31/5377, 31/541, A61P35/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D403/04, 413/14, 417/14, A61K31/5377, 31/541, A61P35/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 00/43385 A1 (ZENYAKU KOGYO KABUSHIKI KAISHA) 2000. 07. 27 (ファミリーなし)	1-10
A	WO 99/5138 A1 (ZENYAKU KOGYO KABUSHIKI KAISHA) 1999. 02. 04 & AU 9883575 A & EP 1020462 A1 & US 6251900 B	1-10
A	Chem. Pharm. Bull., (2000), 48 (11), p. 1778-81	1-10

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

10. 06. 02

国際調査報告の発送日

25.06.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4 P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**